ITEM 168 : INFECTION À HERPES VIRUS

***Herpes simplex virus* (HSV1 et 2), virus varicelle-zona (VZV), cytomégalovirus (CMV), virus d'Epstein-Barr (EBV), *Human herpes virus* (HHV6, 7 et 8)** = virus enveloppés à ADN du groupe herpès
- Mécanisme : **primo-infection** initiale, puis **infection latente** persistante dans certaines populations cellulaires, avec possibles **réactivations** ou **récurrences**
- Infection contrôlée par l'immunité cellulaire : grave chez les immunodéprimés cellulaires (greffé, VIH, immunosuppresseur…)
- Particularité d'HSV et VZV : **tropisme neuro-cutanée**, réactivation possible à partir des neurones des ganglions sensitifs
- Vaccin existant seulement pour l'infection VZV

Traitement antiviral

- Contrôle d'une primo-infection ou d'une réactivation symptomatique, sans empêcher l'établissement ou la poursuite de l'infection latente : risque de récidive à l'arrêt
- Aucune efficacité dans les maladies associées à EBV

Aciclovir Valaciclovir

= Principale molécule **anti-HSV** et **anti-VZV**
- Essentiellement par voie IV pour l'aciclovir et *per os* pour le valaciclovir (pro-drogue de l'aciclovir, avec des meilleures concentrations sériques et tissulaires par voie orale)
- Action : **analogue de base** (thymine) utilisé seulement par les cellules infectées → inhibe la réplication
- Toxicité principale : - **Rénale** : **tubulopathie** par cristallurie
  - **Encéphalopathie**
  - Sans toxicité hématologique
- **Résistance possible**, essentiellement lors de traitements prolongés chez l'immunodéprimé

Indications

Aciclovir IV	HSV	- **Atteinte viscérale grave** : **méningo-encéphalite (10 jours), herpès oculaire sévère** (kératite profonde, uvéite, nécrose rétinienne), **gingivostomatite herpétique sévère** si trouble de déglutition, si forme sévère d'**herpès génital 10 jours** - **Chez l'immunodéprimé** : primo-infection et réactivation - Herpès neonatal : 14 jours forms localisées, 21 jours formes neurologiques
	VZV	- **Atteinte viscérale grave** : **encéphalite, pneumopathie** - **Chez l'immunodéprimé** : varicelle, zona
Aciclovir *po*	HSV	**- Gingivostomatite herpétique sévère 5-10 jours** **- Herpès genital 5 jours**
Valaciclovir / Famciclovir *po*	HSV	- **Herpès génital** ou **cutanéo-muqueux** (primo-infection et récurrence) 5 jours - **Herpès oculaire** non sévère - **Prévention des récurrences** herpétiques génitales ou orofaciales
	VZV	- **Zona ophtalmique** - **Zona à risque d'algies post-zonériennes**

Anti-CMV

- **Ganciclovir** et **valganciclovir** (pro-drogue *per os*)
- **Foscarnet IV**
- **Cidofovir**

Traitement chez la femme enceinte

- **Primo infection**

<1 mois avant l'accouchement : aciclovir ou valaciclovir PO jusqu'à l'accouchement
>1 mois avant l'accouchement : aciclovir ou valaciclovir PO pendant 10 jours
Place de la césarienne : si lésions au moment du travail, si PI < 1 mois non traitée
Si PI > 1 mois voie basse

Récurrence : césarienne à discuter si < / avant accouchement
Dans tous les cas si RPDE > 6heures, la césarienne est inutile

HERPES CUTANÉO-MUQUEUX

= **Infection à HSV1 ou HSV2** : virus à ADN, essentiellement muqueuses bucco-pharyngées pour **HSV1** et génitales pour **HSV2**
- L'homme est le seul réservoir : - **HSV1** : 8**0%** des adultes
- **HSV2** (**IST**) : **15 à 20%** des adultes, jusqu'à 90% chez VIH+ ou prostitution, 70% HSH
- Transmission : **contact direct cutanéo-muqueux** (baiser, relation sexuelle, accouchement), **transplacentaire, allaitement**
- Tropisme principalement **cutanéo-muqueux**, avec diffusion le long des voies nerveuses sensitives vers les **ganglions sensitifs crâniens** (HSV1), **spinaux** ou **sacrés** (HSV2), site de latence, ou rarement dissémination hématogène
- Réactivation lors des périodes de réplication virale : **récurrence** (symptomatique) ou **excrétion virale asymptomatique**
- **Récurrence** au site de primo-infection, favorisée par de multiples causes : stress, exposition solaire, fatigue, règles, fièvre, infection, baisse de l'immunité à médiation cellulaire, chirurgie régionale, morphine intrathécale**,** rapport sexuel
➔ L'infection par un type n'empêche pas l'infection par l'autre = **infection initiale non primaire** (moins symptomatique)

Diagnostic

C

Herpès oral

Primo-infection

= Dans l'enfance, entre 1 et 4 ans (> 6 mois chez le nourrisson protégé par les Ac maternels) ou à HSV2 chez l'adulte (transmission génito-orale), incubation **= 3 à 6J**

- Généralement **asymptomatique**
- **Gingivostomatite aiguë** : ulcérations diffuses de toute la cavité buccale, pouvant déborder sur les lèvres et le menton, douloureuse, avec **fièvre élevée** à 39°, **ADP régionales** volumineuses, et **dysphagie**, parfois majeure ➔ guérison en 10-15 jours

Récurrence

- **Bouquet de vésicules**, unilatéral, à la jonction cutanéo-muqueuse des lèvres (narines, menton) = « bouton de fièvre »
érosions post bouquet coalescentes à contours polycycliques

Diagnostic différentiel

Erythème polymorphe et SJS, aphtose, stomatite virale non herpétique (herpangine due à coxsackie virus)

Atteinte oculaire

= Généralement par **primo-infection**, parfois par **récurrence**
- **Conjonctivite herpétique unilatérale** : douleurs, hyperhémie conjonctivale, photophobie, larmoiement, ADP pré-tragienne, parfois vésicules palpébrales ou conjonctivales
- Risque de complication locale : **kératite herpétique**, **surinfection bactérienne**, **uvéite**, jusqu'à la **perforation cornéenne,** voire la **perte anatomique de l'œil**

Angine herpétique

- Obstruction nasale
- Vésicules péri-narinaires
- Adénopathies cervicales

Diagnostic, 2 techniques :
- Directe sur prélèvement local par recherche d'Ag, culture, PCR, cytologie
- Indirecte par sérologie avec intérêt limité

Herpès génital

➔HSV2 essentiellement, ou HSV1 dans 15 à 30% des cas
➔Porteur asymptomatique ++
➔Facteurs de risque : sexe féminin, précocité du 1er rapport, nombre de partenaires, ATCD SIT, niveau socio-économique bas

Primo-infection

- Incubation = **2 à 7 jours**
- **Asymptomatique** dans 2/3 des cas
- **Lésions génitales érythémato-vésiculeuses** très douloureuses, rapidement rompu, laissant des érosions arrondies polycycliques, recouvertes d'un exsudat blanchâtre

- Localisation extra-génitale possible : **périnée, fesses**
- Plus rares : **fièvre, malaise général, ADP inguinales bilatérales sensibles, dysurie, rétention urinaire, réaction méningée** (pléiocytose méningée), **radiculomyélite**
- **Cicatrisation** spontanée en 2 à 3 semaines
➔ Moins symptomatique chez l'homme, souvent confondu avec une récurrence

Récurrence

- **Phase prodromique** quelques heures : **douleurs, brûlures, prurit, picotements**

			- **Phase lésionnelle** : vésicules, localisées le plus souvent au site de primo-infection, - **Guérison** en 7 à 10 jours
		Diagnostics différentiels	Vulvovaginite infectieuse non herpétique, vulvite caustique/traumatique (maltraitance)
		Erythème polymorphe	= 1ère cause d'érythème polymorphe récidivant : peut récidiver à chaque poussée - **Lésions cutanées maculo-papuleuses** « en cible », parfois **bulleuse**, souvent associée à une **atteinte muqueuse**
	PC		➝ Exceptionnellement indiqué : doute diagnostique, immunodéprimé, forme viscérale ou lors de la grossesse - **Recherche directe de virus herpes** sur **prélèvement du contenu de vésicules récentes** : par **PCR** - **Sérologie** sans intérêt (hors épidémiologie)
TTT	Gingivostomatite		- Maintien d'une **hydratation régulière** : **bains de bouche, aliments froids semi-liquides** - En cas de tableau marqué : utilisation possible de **valaciclovir** pendant **5 à 10 jours** - Forme empêchant l'ingestion de liquides : **hospitalisation, aciclovir IV, réhydratation IV**
	Manifestation ophtalmologique		- **Aciclovir en pommade ophtalmique** : 5 fois par jour pendant 5 à 10 jours - **Aciclovir IV** associé en cas de kératite profonde, d'uvéite ou de nécrose rétinienne - **Contre-indication à la corticothérapie** : risque d'aggravation, jusqu'à la perforation de cornée - **Contre-indication aux anesthésiques locaux** : risque de masquer une évolution défavorable
	Herpès génital		- **Valaciclovir** : **10 jours** si primo-infection ou famciclovir 5 jours ou valaciclovir / famciclovir **5 jours** si récurrence ➝ ne prévient pas les récidives - Recherche **d'IST associée** : TPHA-VDRL, sérologie VIH, gonocoque/Chlamydia (PCR sur urine)
	TTT préventif		= Indication : ≥ 6 récurrences annuelles d'herpès génital ou orofacial - **Valaciclovir** ou famciclovir 1/j pendant **6 à 12 mois** : traitement purement suspensif (risque de récidive à l'arrêt)
Terrain à risque	Femme enceinte		- Risque de forme grave durant le 1er trimestre : **dissémination hématogène**, **hépatite fulminante** - Risque de transmission : . **Infection symptomatique** (herpès génital) : risque majeur de transmission (75% si primo-infection ou 5% si récurrence) . **Infection latente** : excrétion génitale asymptomatique ➝ Diagnostic virologique recommandé (si non démontré antérieurement) lors du dernier mois de grossesse, et surtout à l'entrée au travail
	Nouveau-né		- Herpes néonatal 1-3 / 100 000 naissances, HSV2 dans 2/3 des cas - **Contamination anténatale** par voie transplacentaire (très rare) : **RCIU, atteinte oculaire, neurologique, cardiaque, fausse couche** - **Contamination périnatale** ou **néonatale** (à HSV2 généralement, plus fréquente) : **forme cutanéo-muqueuse** (guérison dans 90% des cas), **méningo-encéphalite** isolée (50% de séquelles lourdes) ou **forme disséminée polyviscérale** (50% de décès) - **Contamination post-natale** par récurrence maternelle (orale ou mammaire), de l'entourage ou nosocomiale : 5-10% des herpès néonataux
		Prévention	- **Traitement maternel** en cas de primo-infection pendant la grossesse - **Césarienne** en cas de lésion génitale en fin de grossesse (lors du travail, récurrence < 7 jours), sans intérêt si rupture de la poche des eaux > 6h - **Diagnostic virologique** sur prélèvement oculaire et pharyngé
		Traitement	- En cas de forme neurologique ou disséminée : **aciclovir IV** pendant **21 jours** - En cas de forme localisée : **aciclovir IV** pendant **14 jours**
	Sujet atopique		= Risque de complication grave : **pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg** - Plus fréquente chez l'enfant < 3 ans - **Fièvre, malaise, ADP** - **Eruption vésiculeuse, pustuleuse, croûteuse, ombiliquée**, initialement regroupée, localisé le plus fréquemment à la **tête**, au **cou** et à la **partie supérieure du tronc** - Complication : **surinfection bactérienne, atteinte viscérale** - TTT : **aciclovir IV** ± **antibiothérapie** anti-staphylococcique et antistreptococcique

	Immuno-déprimé	- **Primo-infection** (le plus souvent à HSV1) : lésions cutanéo-muqueuses étendues, nécrotiques, persistante, avec **risque d'atteinte viscérale** - **Récurrence** : fréquentes, atypiques, prolongées, avec **ulcérations torpides à fond nécrotique**
	Facteurs de risque de récurrence herpétique	**Infections intercurrentes :** Fongiques, bactérienne, virale fébrile **Facteurs physiques :** UV, froid, traumatisme local **Facteurs physiologiques :** Cycle menstruel, rapports sexuels **Facteurs systémiques :** Immunodepression, stress asthénie **Facteurs iatrogènes :** Immunosuppresseurs, chirurgie ou laser dans le territoire
	Formes graves	**Immunodéprimé** **Atteintes viscérales :** méningo-encéphalite, oesophagite, hépatite, bronchopneumopathie **Erythème polymorphe post-herpétique**

VARICELLE

= Primo-infection à VZV = plus contagieuse des maladies éruptives : 90% chez l'enfant de 1 à 14 ans
- Virus à ADN, contamination interhumaine stricte
- Transmission aérienne et par contact, contagieux de 1 à 2 jours avant le début de l'éruption jusqu'à 5 à 7 jours après
- Maladie plus grave chez l'adulte, gravissime chez l'immunodéprimé et la femme enceinte
- Les varicelles par contamination intrafamiliale et en collectivité sont plus sévères (par contamination plus massive)

Diagnostic	C	Forme habituelle	- Incubation = 14 jours, dissémination hématogène - Réplication virale intracellulaire dans les kératinocytes - réponse immunitaire avec production d'Ac à partir de J5 chez l'immunocompétent, formes graves chez l'immunodéprimé Latence virale dans les ganglions neurologiques sensitifs - Phase d'invasion : **fébricule** (38°), **malaise général** - Phase d'état : - **Eruption maculopapuleuse** inconstante, puis **vésiculeuse disséminée**, très prurigineuse, avec érosions et pseudo-ombilications - Apparition de **croûtes brunâtres à J4**, puis **cicatrisation sans traces à J10** - Evolution en plusieurs poussées successives : éléments d'âges différents - Topographie : **cuir chevelu, face,** puis **thorax,** plus rarement **paumes/plantes** - **Enanthème buccal** avec lésions érosives - **Fièvre modérée** (38°), **micro-poly-adénopathies cervicales**, rare **splénomégalie** - Evolution spontanée favorable en 10 à 15 jours
		Complication cutanée	**- Surinfection bactérienne** = principalement à *S. aureus* et streptocoque A : fréquente chez l'enfant, favorisée par le grattage et l'absence de soins locaux ➝ complication la plus fréquente Surinfections graves exceptionnelles : - Dermohypodermite et fasciite nécrosante - Disséminsation bactérienne - Epidermolyse staphylococcique : SSSS staphylococcal scalded skin syndrome = eruption scarlatiniforme puis desquamative
		Autres complications	➝ Terrains favorisants : immunodépression cellulaire (VIH, leucémie, lymphome, corticoïdes…), adulte (notamment > 50 ans), femme enceinte, nouveau-né - **Eruption profuse**, souvent nécrotique et hémorragique - **Pneumopathie varicelleuse interstitielle** (rare : 5%, responsable de 30% des décès lors de la varicelle de l'adulte) : 1 à 6 jours après l'éruption, toux dyspnée, fièvre hémoptysie avec opacité micro et macro nodulaires à l'imagerie - **Atteinte neurologique** : **convulsions,** ataxie cérébelleuse (rare, guérison spontanée en 15 jours), plus rarement **polyradiculonévrite, myélite, méningite, encéphalite, rétinite** **- Atteinte viscérale** chez l'immunodéprimé **: hépatite**, **pancréatite**, **myocardite** - **Purpura thrombopénique aigu** : d'évolution bénigne
	PC	➝ Indication rare : forme atypique, terrain à risque ou complication - **Mise en évidence directe du virus** sur **écouvillonnage du contenu vésiculaire** (ou sur des **liquides biologiques** : LCR…), **PCR ++** - **Sérologie** = diagnostic rétrospectif : intérêt épidémiologique ou en vue d'une vaccination	
TTT	Forme habituelle	- **Antihistaminique sédatif** en cas de prurit : **hydroxyzine, dexchlorphéniramine** - **Ongles propres et coupés courts**, **douches** ou **bains quotidiens** avec un savon doux - Eviter l'utilisation de pommades, crèmes, gel et talc (risque de macération et surinfection) ➝ **Aspirine** et **AINS** contre-indiqués : risque de **syndrome de Reye** (encéphalopathie, stéatose hépatique, mortel dans 80% des cas) ➝ **Topiques anesthésiques** contre-indiqués : risque de masquer ou provoquer une surinfection	

	Mesures préventives		- **Eviction scolaire** non systématiquement recommandée - Eviter le contact avec les **sujets immunodéprimés** ou les **femmes enceintes**
	Surinfection bactérienne		- **Chlorhexidine** en solution aqueuse - **Antibiothérapie systémique**
	Antiviral		**- Aciclovir IV** pendant **10 jours** : - Varicelle de forme grave : **extension** ou **localisation pulmonaire** - **Immunodéprimé**
	Vaccin vivant atténué		- Objectif = protéger les jeunes adultes non immuns : adolescent sans antécédent cliniques de varicelle (sérologie si doute), femme en âge de procréer sans antécédent clinique ou après une 1ère grossesse, candidats à une greffe d'organe non immuns, contact étroit avec immunodéprimé - Chez la femme : **β-hCG** avant administration, contraception efficace **1 à 3 mois** après - Eviter le contact avec un sujet immunodéprimé après vaccination (risque de contamination)
		Indication	- **Adolescent** ou **femme en âge de procréer** non immunisée - **Personne** non immunisée au contact de sujets à risque (immunodéprimé) - **Professionnels** au contact de la petite enfance ou exerçant dans des services à risque - **Adulte > 18 ans** non immunisé exposé à un cas de varicelle avec **contage < 3 jours** **- Avec administration d'Ig** si femme enceinte non immune ou immunodéprimé en cas de contact < 96h (peut être donné jusqu'à 10 jours après)
Terrain	**Femme enceinte**		- Risque de forme grave chez la mère : **atteinte viscérale,** surtout pneumopathie - Risque de **transmission congénitale** ou **périnatale** → < 20 SA : risqué de foetopathie varicelleuse → entre 13 et 20 SA : atteintes neuro, ophtalmo, musculosquelettiques graves voire MFIU → > 20 SA : varicella in utero, risqué de zona dans les premieres semaines de vie → entre 5 jours avant et 2 jours suivant l'accouchement : risqué de varicella néonatale
	Immunodéprimés		- Formes graves ulcéro-hémorragiques, profuses ou atteintes viscérales - L'infection par le VIH modifie la présentation (atypies) mais ne modifie pas la sévérité
	Nouveau-né		- **Varicelle néonatale**, grave (30% de mortalité), risque maximal si éruption varicelleuse chez la mère dans les 5 jours avant ou les 2 jours après l'accouchement : **atteinte pulmonaire, neurologique** → 30% de décès

ZONA

= Réactivation du VZV : atteint 20% de la population, nette prédominance > 50 ans, encore plus majorée > 70 ans
- Gravité potentielle : douleurs post-zonériennes, localisation (ophtalmique…), immunodéprimé
- Risque de transmission (présent mais faible) : présence de virus dans les vésicules, mais sans virémie

Physiopathologie : rupture de la latence virale → perte de controle immunitaire et modification de la pathogénicité du virus

Diagnostic	C	Prodrome		- **Douleurs** précédant l'éruption, **paresthésie** à type de brûlures et troubles objectifs de la sensibilité
		Phase d'état		- **Fébricule** possible, **ADP** - **Eruption érythémateuse,** rose vif**,** puis **vésiculeuse** groupés en « bouquet » : lésions **érosives à J5**, **croûteuses à J7**, puis **cicatrices dépigmentées rosées**, puis **blanchâtres**, souvent **indélébile** vers **J10** - Topographie : **torse** essentiellement (en hémi-ceinture), **visage** ou **membre** - Distribution généralement unilatérale, souvent mono-métamérique, pouvant déborder sur un ou plusieurs métamères contigus sans dépasser la ligne médiane
		Evolution		- **Poussées successives** sur 2 à 3 semaines, **douleurs** persistantes plusieurs mois
		Formes topographiques		- Fréquent : **zona intercostal, cervical, abdominal, lombo-abdominal ou sacré** - **Zona bucco-pharyngé** : ulcérations pseudo-membraneuses avec vésicules unilatérales
			Zona ophtalmique	= Atteinte de la branche V1 du nerf trijumeau : plus fréquent chez le sujet âgé - Lésion : □ **Frontale** : partie médiane de la paupière sup, front, cuir chevelu jusqu'au vertex □ **Lacrymale** : partie externe des paupières, avec larmoiement abondant □ **Nasale externe** : racine et dos du nez, angle interne de l'œil □ **Nasale interne** : lobule du nez, muqueuse pituitaire, rhinorrhées

				- Complication oculaire fréquente (surtout en cas d'atteinte nasale externe : rameau nasal interne), 2 à 3 semaines après la fin de l'éruption : **kératite, uvéite, surinfection** ➝ Dépistage systématique par **examen ophtalmique** - **Paralysie oculomotrice** : fréquente, généralement régressive - **Douleurs post-zonériennes** : fréquentes, intenses - Séquelles possibles : **perte anatomique de l'œil (endophtalmie), atteinte visuelle**
			Zona du ganglion géniculé	- **Douleur et éruption auriculaire**, dans la **zone de Ramsay-Hunt** : tympan, conduit auditif externe, conque du pavillon de l'oreille - **Paralysie faciale périphérique** - **Eruption des 2/3 antérieurs de l'hémi-langue homolatérale** - **Troubles cochléovestibulaires** parfois associés
	Complication	**Douleur post-zostérienne**		= Douleurs neuropathiques de désafférentation avec hypoesthésie du territoire attient persistante **après la cicatrisation** ou **≥ 1 mois après le zona** - FdR : âge > 50 ans, localisation céphalique, douleurs intenses à la phase aiguë - 50% à 50 ans 70 % à 70 ans - Disparition habituellement en **6 mois**, parfois **définitive**, invalidante
		Complication neurologique (exceptionnelle)		- **Paralysie oculomotrice** lors d'un zona ophtalmique - **Atteinte motrice** dans le territoire du zona - **Myélite** et **encéphalite** (parfois en l'absence d'éruption cutanée)
		Surinfection		- Provoquée par le **grattage :** *S.aureus et streptocoque A*
		Chez l'immunodéprimé		- Aspect ulcéro-hémorragique, nécrotique, extension sur plusieurs métamères - **Zona généralisé, bilatéral** (zona localisé avec vésicules disséminées), avec **risque d'atteinte viscérale**
		Sujet âgé		- Complications oculaires du zona ophtalmique +++ → kératites, uvéite antérieure, atteintes palpébrales, conjonctivales, sclérales et rétiniennes
	PC	- Exceptionnelle (éruption atypique, sévère ou compliquée) : **PCR** ou **immunofluorescence** sur **prélèvement vésiculaire**		
TTT	TTT local	- **Douches** ou **bains quotidiens** à l'eau tiède et savon doux ➝ Autres topiques inutiles (**antibiotique, antiseptique**) ou contre-indiqué (**crème, anesthésique, talc**)		
	PEC de la douleur	- Phase aiguë : **antalgique** de palier 1 et 2, voire morphinique - Douleur post-zostérienne : **prise en charge spécialisée** (amitriptyline, emplâtre de lidocaïne, capsaïcine locale) ➝ **Corticoïdes** inutiles (contre-indiqués à la phase aiguë : favorise la surinfection)		
	Surinfection bactérienne	- **Chlorhexidine** en solution aqueuse - **Antibiothérapie systémique**		

TTT	**Antiviral**	**Valaciclovir ou Famciclovir *po*** pendant **7 jours**, débuté précocement (**72h** après début de l'éruption) - Indication : . **Prévention des douleurs post-zostériennes** : > 50 ans, douleur intense, zona étendu . **Zona ophtalmique** **Aciclovir IV** chez l'immunodéprimé : durée minimale de 7-10 jours
	TTT préventif	**Vaccin vivant atténué Zostavax®** : souche identique au vaccin de la varicelle, à dose augmentée (1 seule dose injectée) - Recommandée en France entre 65 ans et 74 ans